BAB II
TINJAUAN PUSTAKA

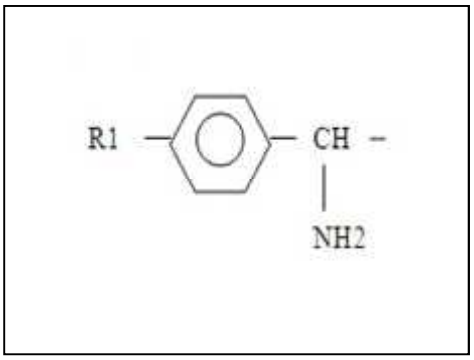
2.1 Amoksisilin

2.1.1 Definisi

Amoksisilin (*alpha-amino-p-hydroxybenzyl penicillin*) merupakan derifat dari penisilin yang memiliki struktur dan spektrum yang sama dengan ampisilin (Spyker *et al*., 1997). Amoksisilin biasanya digunakan untuk menatalaksana infeksi yang disebabkan oleh bakteri dengan cara menginhibisi formasi dari dinding sel bakteri tersebut (Li *et al*., 2007). Amoksisilin adalah antibiotik dengan struktur beta laktam biasa yang sensitif terhadap bakteri yang rentan menyebabkan infeksi seperti pada aktinomikosis, infeksi saluran empedu, bronkitis, endokarsitis, gastroenteritis, gonore, infeksi mulut, dan pneumonia (Markman, 2014).

Kandungan dari amoksisilin tidak kurang dari 90% $C_{16}H_{19}N_3O_5S$ yang dihitung terhadap zat anhidrat. Amoksisilin sukar larut di dalam air dan metanol; tidak larut dalam benzena, dalam karbon tetraklorida, dan dalam kloroform. Agar mudah larut dalam air, dibuatlah garam

amoksisilin $C_{16}H_{19}N_3O_5S.Na$ (Sulistyaningsih, 2007). Struktur kimia amoksisilin dapat dilihat pada gambar 1 (Nafrialdi, 2009).



Gambar 1. Struktur Kimia Amoksisilin
Sumber: Nafrialdi, 2009

2.1.2 Amoksisilin Generik

Secara internasional obat dibagi menjadi dua yaitu obat paten dan obat generik. Obat paten merupakan obat yang baru ditemukan berdasarkan riset dan memiliki masa paten yang tergantung dari jenis obatnya. Berdasarkan UU No. 14 Tahun 2001, masa berlaku paten di Indonesia adalah dua puluh tahun. Maka, perusahaan farmasi tersebut memiliki hak eksklusif di Indonesia untuk memproduksi obat yang dimaksud selama dua puluh tahun. Selama dua puluh tahun juga, perusahaan lain tidak diperkenankan untuk memproduksi dan memasarkan obat serupa kecuali jika memiliki perjanjian khusus dengan pemilik paten. Setelah obat paten habis masa patennya, obat paten kemudian disebut sebagai obat generik. Pemberian nama obat generik berdasarkan nama zat aktifnya (Edyaningrum, 2013).

Obat generik terbagi menjadi dua yaitu generik berlogo dan generik bermerek (*branded generic*). Obat generik berlogo atau yang lebih umum disebut dengan obat generik saja adalah obat yang menggunakan nama zat berkhasiatnya dan mencantumkan logo perusahaan farmasi yang memproduksinya pada kemasan obat. Obat generik berlogo diluncurkan pada tahun 1991 oleh pemerintah yang ditujukan untuk memenuhi kebutuhan masyarakat kelas menengah ke bawah akan obat (Edyaningrum, 2013).

Berdasarkan penelitian sebelumnya, rerata kadar amoksisilin dalam tablet generik dalam persen memiliki sedikit perbedaan. Pada amoksisilin generik pabrikan indofarma, kadar rata-rata amoksisilin sebesar 100,42%. Pada amoksisilin pabrikan kimia farma, kadar rata-rata amoksisilin sebesar 100,06%. Sebagai perbandingan terakhir, amoksisilin pabrikan phapros memiliki kadar amoksisilin terendah yaitu sebesar 98,34% (Harianto & Transitawuri, 2006).

2.1.3 Amoksisilin Generik Bermerek

Obat generik bermerek adalah obat yang dulunya paten tetapi sudah habis masa patennya yang kemudian diberi merek dagang oleh perusahaan farmasi yang memproduksinya. Meskipun masa patennya sudah selesai, merek dagang yang dimiliki oleh perusahaan yang dulunya memiliki paten atas obat tersebut selama pemasaran dua puluh tahun pertama, tetap menjadi milik perusahaan tersebut. Penggunaan

istilah obat paten dirasakan kurang sesuai karena masa patennya sudah tidak berlaku lagi, maka obat generik bermerek dirasa lebih tepat (Edyaningrum, 2013).

Berdasarkan penelitian sebelumnya, terdapat 12 dari 15 sampel amoksisilin yang termasuk amoksisilin generik bermerek. Terdapat perbedaan konsentrasi pada masing-masing pabrik yang memproduksinya. Dari konsentrasi yang paling besar dengan nama dagang Farmoxyl® dari pabrik Fahrenheit memiliki rata-rata kadar amoksisilin per tabletnya sebesar 109,99%. Pabrik Dexa Medika mengeluarkan amoksisilin generik bermerek dengan nama dagang Dexymox®, mempunyai rata-rata kadar amoksisilin per tabletnya sebesar 105,6%. Pabrik Ethika dengan merek dagang Ethimox® memiliki rata-rata kadar amoksisilin per tabletnya sebesar 104,28%. Bintamol® dari pabrikan Bintang Toejoe memiliki kadar rata-rata sebesar 103,7%. Pabrik Combiphar dan Kalbe Farma memiliki kadar yang berbeda tipis, yaitu berturut-turut Rabamox® 102,75% dan Kalmoxillin® 102,18%. Obat generik bermerek selanjutnya memiliki kadar amoksisilin rata-rata dibawah 100%. Obat-obat tersebut adalah Ospamox® dari pabrik Novartis sebesar 99,8%, Wiamox® dari pabrik Landson sebesar 97,75%, Bellacid® dari pabrik Soho sebesar 96,84%, Corsamox® dari pabrik Corsa sebesar 96,12%, Lapimex® dari pabrik Lapi sebesar 95,67%, dan merek terakhir dengan kadar terendah yaitu

Opimox® dari pabrik Otto sebesar 93,88% (Harianto & Transitawuri, 2006).

2.1.4 Farmakokinetik

Amoksisilin adalah antibiotik dengan spektrum luas yang aktif melawan bakteri gram positif yang tidak menghasilkan β-laktamase dan bakteri gram negatif karena obat tersebut dapat menembus pori–pori dalam membran fosfolipid luar. Untuk pemberian oral, amoksisilin merupakan obat pilihan karena diabsorbsinya baik. Amoksisilin stabil dalam suasana asam lambung, diabsorpsi dengan cepat dan baik pada saluran pencernaan, serta tidak tergantung adanya makanan. Amoksisilin terutama diekskresikan dalam bentuk tidak berubah di dalam urin (Pertiwi, 2010).

Berdasarkan penelitian sebelumnya, terdapat perbedaan farmakokinetik antara amoksisilin generik dengan amoksisilin generik bermerek. Perbedaannya terdapat pada waktu paruh absorbsi amoksisilin generik yaitu 2,25 jam sedangkan pada amoksisilin generik bermerek selama 1,74 jam. Laju absorbsi pada amoksisilin generik adalah 0,308/jam sedangkan pada amoksisilin generik bermerek adalah 0,396/jam (Wahyudin *et al*., 2010).

Selain perbedaan diatas, masih terdapat beberapa perbedaan antara amoksisilin generik dengan amoksisilin generik bermerek. Perbedaan

tersebut terdapat pada waktu paruh eliminasi, yaitu pada amoksisilin generik selama 3,25 jam sedangkan amoksisilin generik bermerek selama 5 jam dan untuk laju eliminasinya sebesar 0,185/jam pada amoksisilin generik dan 0,139/jam pada amoksisilin generik bermerek. Untuk laju ekskresi yaitu 0,498/jam untuk amoksisilin generik dan pada amoksisilin generik bermerek adalah 0,447/jam sedangkan untuk bioavailabilitas peroral sama antara keduanya yaitu 93% (Wahyudin *et al*., 2010).

Pada penelitian lain juga didapatkan perbedaaan pada area under curve yaitu 50,2 jam×mg/l pada amoksisilin generik dan 46,3 jam×mg/l pada amoksisilin generik bermerek. Konsentrasi plasma maksimal pada amoksisilin generik 14,1 mg/l adalah sedangkan pada amoksisilin generik bermerek adalah 16,1 mg/l. Perbedaan terakhir adalah pada waktu yang diperlukan untuk mencapai konsentrasi plasma maksimal yaitu 2,08 jam pada amoksisilin generik dan 2,04 jam pada amoksisilin generik bermerek (Tacca *et al*., 2009).

2.2 Oksidan dan Antioksidan

2.2.1 Oksidan

Oksidan adalah bahan kimia elektrofil yang sangat reaktif dan dapat memindahkan elektron dari molekul lain dan menghasilkan oksidasi

pada molekul tersebut. Berbagai sumber oksidan yang dapat merusak sel, yaitu:

1. Senyawa yang berasal dari dalam tubuh yang merupakan proses biologi normal namun oleh suatu sebab terdapat dalam jumlah yang berlebihan (Anggraini, 2011). Sebagai contoh, seperti sel darah putih yang menghasilkan H2O2 untuk membunuh beberapa jenis bakteri dan jamur serta pengaturan pertumbuhan sel, namun ia tidak menyerang sasaran spesifik, sehingga ia juga akan menyerang asam lemak tidak jenuh ganda dari membran sel, organel sel, atau DNA, sehingga dapat menyebabkan kerusakan struktur dan fungsi sel (Daulay, 2011). Oksidan yang berasal dari dalam tubuh mencakup superoksida (O2*), hidroksil (*OH), peroksil (ROO*), hidrogen peroksida (H_2O_2), singlet oksigen ($^1O_2$), oksida nitrit (NO*), dan peroksinitrit (ONOO*) (Wrasiati, 2011).
2. Senyawa yang berasal dari luar tubuh dapat berasal dari pencemaran udara, sumber radiasi, bahan kimia, toksin, asap rokok, mikroorganisme yang patologik, sinar UV, obat, pestisida, limbah industri, dan penipisan ozon (Wrasiati, 2011; Shafie, 2011).

Reactive Oxygen Species (*ROS*) adalah senyawa pengoksidasi turunan oksigen yang bersifat sangat reaktif yang terdiri atas kelompok radikal bebas dan non radikal (Daulay, 2011). Superoksida, radikal hidroksil, alkoksil, dan peroksil merupakan kelompok radikal bebas sedangkan hidrogen peroksida dan hipoklorida merupakan kelompok non radikal.

Radikal bebas adalah suatu molekul atau atom yang mengandung satu atau lebih elektron yang tidak berpasangan pada orbit terluar sehingga bersifat tidak stabil. Oleh karena itu, radikal bebas berusaha menstabilkan diri dengan mengambil elektron dari molekul lain. Pada keadaan normal, pembentukan ROS dan aktivitas antioksidan di dalam sel seimbang. Jika keseimbangan tersebut terganggu maka akan menimbulkan stres oksidatif yang dapat menyebabkan kerusakan komponen-komponen sel (Trisnawan, 2014).

2.2.2 Antioksidan

Antioksidan merupakan komponen yang berfungsi membantu melindungi tubuh dari serangan radikal bebas dan meredam dampak negatifnya. Antioksidan dapat melindungi sel dari kerusakan yang diakibatkan oleh reaktif oksigen spesies seperti oksigen singlet, superoksida, radikal hidroksil, radikal peroksil, dan peroksi nitrit. Radikal bebas juga diperlukan bagi kelangsungan beberapa proses fisiologis dalam tubuh, terutama untuk transportasi elektron. Namun apabila konsentrasi radikal bebas yang ada di dalam tubuh berlebihan, maka akan membahayakan tubuh karena dapat merusak makromolekul dalam sel seperti protein dan DNA (*deoxyribo nucleic acid*). Kerusakan makromolekul tersebut selanjutnya dapat mengakibatkan kematian sel (Julyasih *et al*., 2009).

Sebagai mekanisme perlindungan untuk mengatasi bahaya yang timbul akibat radikal bebas, tubuh menghasilkan antioksidan endogen yang terdiri atas enzim dan berbagai senyawa yang disintesis tubuh. Antioksidan mampu memperlambat atau mencegah proses oksidasi, dan menghentikan kerusakan sel akibat radikal bebas tersebut. Antioksidan endogen yang dapat ditemukan pada berbagai jaringan tubuh adalah enzim-enzim katalase, *glutation peroxidase*, dan *superoxida dismutase* (*SOD*) (Ariadini, 2007).

Enzim katalase (*CAT*) merupakan golongan enzim hidroperoksidasi yang dapat mengkatalisis substrat hidrogen peroksida (H_2O_2) dan peroksida organik. Katalase bekerja sebagai pengikat radikal bebas dan mencegah terjadinya peroksidasi lipid pada membran sel. Enzim ini dapat ditemukan di dalam darah, sumsum tulang, membran mukosa, ginjal dan hati (Tukan, 2014).

Enzim katalase mempunyai berat molekul sekitar 240 kDa yang terdiri dari empat subunit protein. Tiap subunit mengandung gugus hem (Fe(III)) yang terikat pada situs aktifnya dan biasanya juga mengandung satu molekul NADPH yang membantu menstabilkan enzim. Enzim ini terutama terletak di dalam organel peroksisom (Trisnawan, 2014). Aktivitas katalase yang terdapat dalam peroksisom, langsung mendegradasi hidrogen peroksida menjadi oksigen dan air ($2H_2O_2 \rightarrow O_2 + 2H_2O$) (Tukan, 2014). Enzim *CAT* mampu mengkonversi 40 juta

molekul hidrogen peroksida menjadi molekul air dan oksigen setiap detiknya. Selain itu, *CAT* juga mampu mendetoksifikasi senyawa formaldehid, fenol, dan alhohol. Aktifitas *CAT* optimal pada pH 7 dan meningkat dengan meningkatnya akumulasi H_2O_2 (Wrasiati, 2011).

2.2.3 Stres Oksidatif

Stres oksidatif merupakan keadaan yang tidak seimbang antara pembentukan *ROS* dan antioksidan di dalam tubuh. Stres oksidatif dapat terjadi baik sebagai hasil dari peningkatan generasi *ROS*, penekanan pada sistem antioksidan atau pun keduanya. *Reactive Oxygen Species* diproduksi oleh organisme hidup sebagai hasil dari metabolisme normal sel. Pada konsentrasi rendah sampai sedang, fungsi mereka termasuk fisiologi, tetapi pada konsentrasi yang tinggi, mereka memproduksi modifikasi yang merugikan komponen sel, seperti lipid, protein, dan *DNA*. Stres oksidatif memberikan kontribusi untuk berbagai kondisi patologis, termasuk kanker, gangguan neurologis, arterosklerosis, hipertensi, iskemia/perfusi, diabetes, fibrosis paru idiopatik, penyakit paru obstruktif kronik, asma, dan *chronic renal failure* (Sindhu, 2004; Birben *et al*., 2012).

2.3 Ginjal

Ginjal merupakan salah satu organ yang sering menderita karena adanya zat-zat yang bersifat toksik. Ginjal berperan dalam sebagian besar hasil akhir

metabolisme tubuh melalui urin dan mengatur konsentrasi unsur-unsur yang ada dalam cairan tubuh. Ginjal juga berperan dalam memekatkan toksikan pada filtrat, membawanya melaui sel tubulus dan mengaktifkan senyawa racun tertentu, sehingga ginjal menjadi organ sasaran utama dari efek toksik (Fajar, 2004).

Secara umum fungsi ginjal dibagi menjadi fungsi ekskresi dan fungsi non eksresi. Fungsi ekskresi dari ginjal adalah mempertahankan osmolalitas plasma sekitar 285 mili osmol dengan mengatur ekskresi air dan mempertahankan volume ECF dan tekanan darah dengan mengatur ekskresi natrium. Selain itu, fungsi ekskresi dari ginjal juga mempertahankan konsentrasi plasma masing-masing elektrolit individu dalam batas normal dan mempertahankan pH plasma sekitar 7,4 dengan mengeluarkan kelebihan hidrogen dan membentuk kembali karbonat. Ginjal juga mengekskresikan produk akhir nitrogen dari metabolisme protein seperti urea, asam urat, dan kreatinin serta bekerja sebagai jalur eksretori untuk sebagian besar obat. Fungsi non ekskresi dari ginjal adalah menyintesis dan mengaktifkan hormon seperti renin, eritropoietin, dan prostaglandin, serta mendagradari hormon polipeptida, insulin, glukagon, parathormon, prolaktin, hormon pertumbuhan, ADH, dan hormon gastrointestinal (Riza, 2012).

Nefrotoksik adalah salah satu komplikasi yang dapat muncul dari penggunaan obat. Pada sel tubulus ginjal khususnya di bagian proksimal, rentan terhadap efek toksik dari obat. Hal tersebut dapat terjadi karena peranan tubulus

proksimal ginjal dalam mengatur konsentrasi dan mereabsorbsi filtrat glomerular dari paparan kadar toksin yang tinggi dalam sirkulasi. Obat-obatan yang menyebabkan keracunan sel tubular melakukannya dengan merusak fungsi mitokondria, mengganggu transportasi tubular, meningkatkan stres oksidatif, atau membentuk radikal bebas. Obat-obatan yang menyebabkan nefrotoksik diantaranya adalah aminoglikosida, amfoterisin B, beta laktam (penisilin, ampisilin), dan sulfonamide (Naughton, 2008).

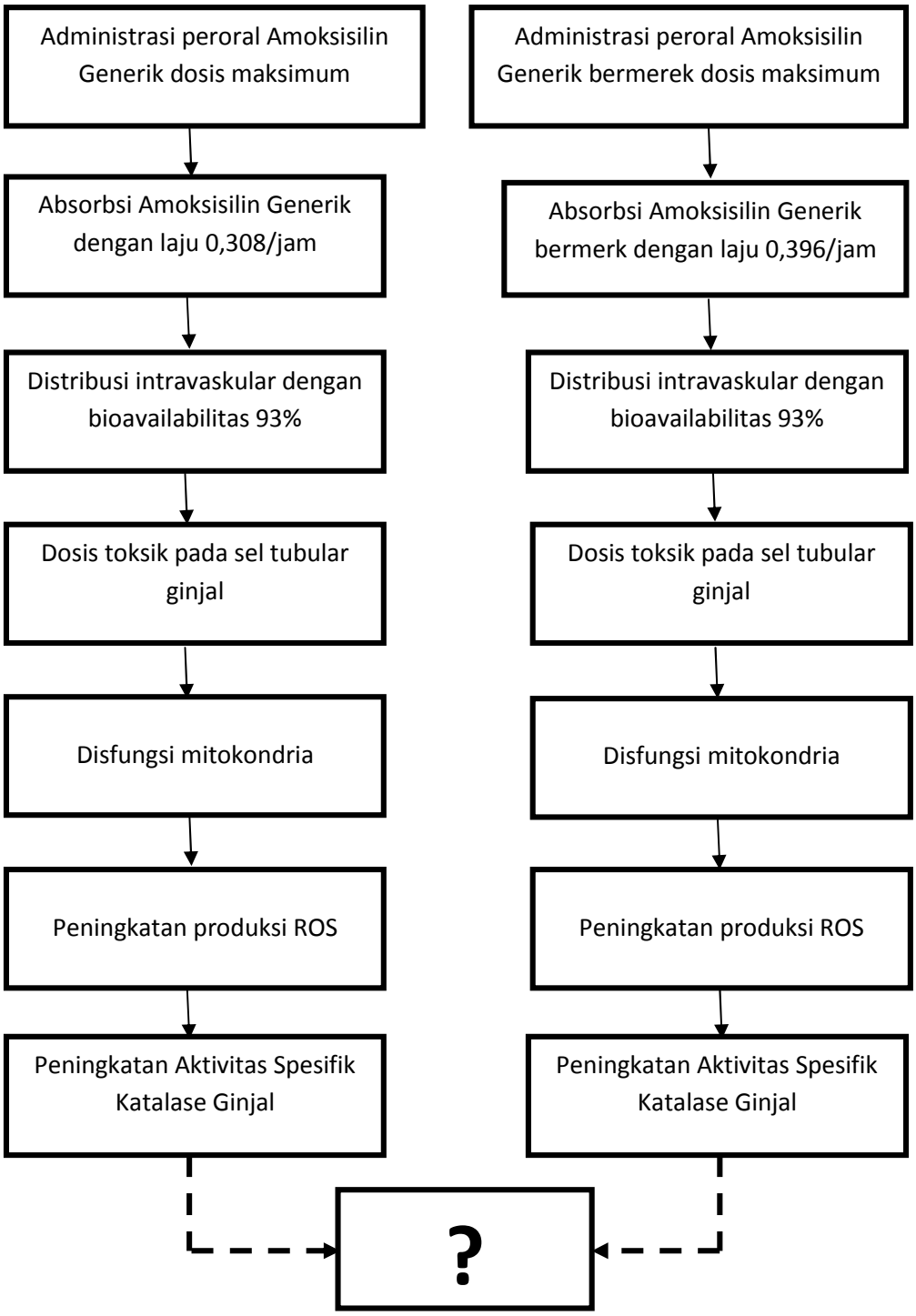
2.4 Kerangka Teori

Obat generik terbagi menjadi 2 yaitu generik berlogo dan generik bermerek. Obat generik berlogo atau yang lebih umum disebut dengan obat generik saja adalah obat yang menggunakan nama zat berkhasiatnya dan mencantumkan logo perusahaan farmasi yang memproduksinya pada kemasan obat. Obat generik berlogo diluncurkan pada tahun 1991 oleh pemerintah yang ditujukan untuk memenuhi kebutuhan masyarakat kelas menengah ke bawah akan obat. Obat generik bermerek adalah obat yang zat berkhasiatnya sama dengan obat generik tetapi diberi merek dagang oleh perusahaan yang memproduksinya.

Terdapat perbedaan farmakokinetik dari amoksisilin generik dan amoksisilin generik bermerek. Waktu paruh absorbsi pada amoksisilin generik adalah 2,25 jam, sedangkan pada amoksisilin generik bermerek adalah 1,74 jam. Laju absorbsi pada amoksisilin generik adalah 0,308/jam, sedangkan pada amoksisilin generik bermerek adalah 0,396/jam. Untuk waktu paruh eliminasi pada amoksisilin generik adalah 3,25 jam, sedangkan amoksisilin generik

bermerek adalah 5 jam. Perbedaan lain terdapat pada laju eliminasi yaitu sebesar 0,185/jam pada amoksisilin generik dan 0,139/jam pada amoksisilin generik bermerek, sedangkan untuk bioavailabilitas peroral sama antara keduanya yaitu 93%.

Amoksisilin merupakan salah satu obat yang pada dosis toksiknya menyebabkan kerusakan ginjal. Kerusakan tersebut khususnya terjadi pada sel tubulus ginjal bagian proksimal. Kerusakan dapat muncul karena pada tubulus proksimal ginjal terjadi pengaturan konsentrasi serta reabsorbsi filtrat glomerular dari paparan kadar toksin yang tinggi dalam sirkulasi. Obat-obatan yang menyebabkan keracunan sel tubular melakukannya dengan merusak fungsi mitokondria, mengganggu transportasi tubular, meningkatkan stres oksidatif, atau membentuk radikal bebas. Kerangka teori dari penelitian ini terangkum dalam gambar 2.



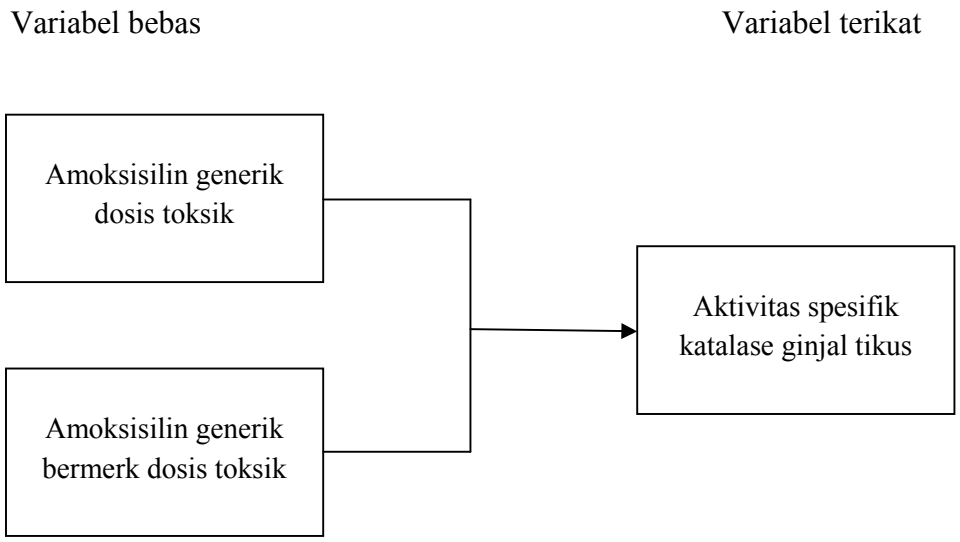
Keterangan:

- - - - → : perbedaan

——→ : memicu

Gambar 2. Kerangka teori amoksisilin menginduksi peningkatan aktivitas spesifik katalase ginjal

2.5 Kerangka Konsep



Gambar 3. Kerangka konsep

2.6 Hipotesis

1. Terdapat perbedaan aktivitas spesifik katalase ginjal antara pemberian dosis toksik amoksisilin generik dengan dosis toksik amoksisilin generik bermerek pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur *Sprague dawley*.
2. Obat yang memberikan efek toksik maksimum berdasarkan aktivitas spesifik katalase ginjal adalah amoksisilin generik bermerek.